

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-147585

(43) 公開日 平成10年(1998) 6月2日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
C 0 7 D 405/12	2 1 3	C 0 7 D 405/12	2 1 3
A 6 1 K 31/36		A 6 1 K 31/36	
31/44	A A B	31/44	A A B
	A A K		A A K
	A A M		A A M

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 11 頁) 最終頁に続く

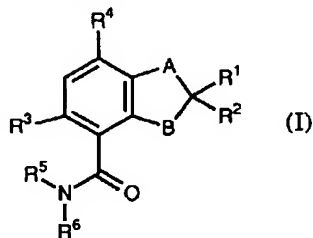
(21) 出願番号	特願平8-307782	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成8年(1996)11月19日	(72) 発明者	中里 宜資 静岡県駿東郡長泉町竹原336-1
		(72) 発明者	大島 悦男 静岡県駿東郡長泉町本宿234-16-202
		(72) 発明者	川北 隆 静岡県駿東郡長泉町下土狩1245-4-201
		(72) 発明者	柳川 幸治 静岡県駿東郡長泉町下土狩80-1
		(72) 発明者	市村 通朗 静岡県三島市佐野見晴台1-31-14 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 含酸素複素環化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 PDE IV選択的な阻害作用を有し、細胞内のcAMP濃度を上昇させることにより、気管支拡張作用および抗炎症作用を示す新規含酸素複素環化合物を提供する。

【解決手段】 一般式 (I)



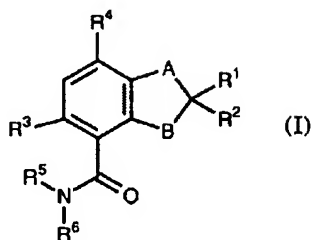
【式中、R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキルなどを表わし、R<sup>3</sup> は、水素、置換もしくは非置換のアリールまたはハロゲンを表わし、R<sup>4</sup> は、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わし、Aは、-C(R<sup>7</sup>)(R<sup>8</sup>)-またはOを表わし、Bは、O、NR<sup>9</sup>、-C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)-または-C(R<sup>13</sup>)(R<sup>14</sup>)-C(R<sup>15</sup>)(R<sup>16</sup>)-C(R<sup>17</sup>)-

(R<sup>18</sup>)-を表わし、R<sup>5</sup> は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、シクロアルキルなどを表わし、R<sup>6</sup> は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アラルキルなどを表わす] で表される含酸素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

【化1】



〔式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルケニルを表わし、 $R^3$  は、水素、置換もしくは非置換のアリールまたはハロゲンを表わし、 $R^4$  は、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを表わし、A は、 $-C(R^7)(R^8)-$ 〔式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキルまたはポリシクロアルキルを表わす〕またはOを表わし、Bは、O、NR<sup>9</sup>〔式中、 $R^9$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキルまたは $-(CH_2)_n-$ 〔式中、 $E^1$  は、結合、OまたはNHを表わし、 $G^1$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、OR<sup>10</sup>〔式中、 $R^{10}$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす〕またはNR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>〔式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、同一または異なって、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたはヘテロアリールアルキルを表わすか、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が一緒になって、Nを含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす〕を表わし、nは0~4の整数を表わす〕を表わすか、 $R^9$  と  $R^2$  が一緒になって単結合を表わす〕、 $-C(R^{13})(R^{14})-$ 〔式中、 $R^{13}$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは $-(CH_2)_m-$ 〔式中、 $E^2$ 、 $G^2$  およびmは、それぞれ前記 $E^1$ 、 $G^1$  およびnと同意義を表わす〕を表わし、 $R^{14}$  は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポ

リシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは $-(CH_2)_n-$ 〔式中、 $E^1$ 、 $G^1$  およびnは、それぞれ前記 $E^1$ 、 $G^1$  およびnと同意義を表わす〕を表わす〕または $-C(R^{15})(R^{16})-C(R^{17})(R^{18})-$ 〔式中、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{15}$  と  $R^{16}$  が一緒になってOを表わし、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{17}$  と  $R^{18}$  が一緒になって単結合を表わすか、 $R^{17}$  と  $R^{18}$  がそれぞれの隣接する2つの炭素原子と一緒になって飽和炭素環を表わす〕を表わし、 $R^5$  は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、シクロアルキル、ピリジン-N-オキシド、シアノまたは低級アルコキシカルボニルを表わし、 $R^6$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わす〕で表される含酸素複素環化合物またはその薬理的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有し、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、腎炎などの炎症アレルギー性疾患、リウマチ、多発性硬化症、クローン病、乾癬、全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患、鬱病、健忘症、痴呆症などの中枢神経系の疾患、心不全、ショック、脳血管障害などに起因する虚血再還流にともなう臓器障害、インシュリン抵抗性による糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用な含酸素複素環化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】従来、多くのホルモンや神経伝達物質が、細胞内の二次メッセンジャーであるアデノシン3', 5'-サイクリックモノホスフェート(cAMP)ないしグアノシン3', 5'-サイクリックモノホスフェート(cGMP)の濃度を上昇させることによりその作用を発現することが知られている。cAMPおよびcGMPの細胞内濃度は、その生成と分解により制御されており、これらの分解は、PDEによって行われる。従って、PDEを阻害することは、これら細胞内二次メッセンジャーの濃度の上昇をきたすことになる。PDEには現在までに7種のアイソザイムが存在することが明らかにされており、アイソザイム選択的なPDE阻害剤は、そのアイソザイムの生理的意義および生体内の分布に基づく薬理的效果を発揮

するものと期待される [TiPS, 11, 150 (1990)およびTiPS, 12, 19 (1991)]。

【0003】炎症性白血球細胞の細胞内cAMPを上昇させると、それらの活性化を抑制できることが知られている。白血球細胞の活性化は、腫瘍壊死因子 (TNF)をはじめとした炎症性サイトカインの分泌、細胞間粘着分子 (ICAM) などの細胞接着分子の発現とそれに引き続く細胞浸潤を招く [J. Mol. Cell. Cardiol., 12(Suppl. I I), S61 (1989)]。

【0004】気管平滑筋細胞内のcAMP濃度を上昇させると、その収縮を抑制できることが知られている (T. J. Torphy in Directions for New Anti-Asthma Drugs, ed s S.R. O'Donell and C. G. A. Persson, 1988, 37, Birkhauser-Verlag)。気管平滑筋の収縮は、気管支喘息の主たる病態である。心筋虚血などの虚血再還流臓器障害では、病変部に好中球などの炎症性白血球細胞の浸潤が認められる。これら炎症性細胞や気管平滑筋細胞では、主としてIV型のPDE (PDE IV)がcAMPの分解に関与することが明らかになっている。従って、PDE IV選択的な阻害剤は、炎症性疾患や気道閉塞性疾患、虚血性疾患に対し治療および/ないし予防効果を有することが期待できる。

【0005】また、PDE IV阻害剤が、cAMP上昇を伴うことにより、TNF  $\alpha$ 、インターロイキン (IL)  $\gamma$  などの炎症性サイトカインの分泌を抑制することから、さらにこれらサイトカインにより伝播される炎症反応の進展遷延化を防止しうることが期待される。例えば、TNF  $\alpha$  は、筋肉および脂肪細胞のインシュリン受容体の磷酸化機構を低下させ、インシュリン抵抗性糖尿病の一因となることが報告されている [J. Clin. Invest., 94, 1543-1549 (1994)]。同様に、TNF  $\alpha$  が、リウマチ、多発性硬化症、クローン病などの自己免疫疾患の発症進展に関与しており、それらの疾患にPDE IV阻害剤が有効である可能性が示唆されている [Nature Medicine, 1, 211-214 (1995) および同244-248]。

【0006】cAMPを増加させる薬物が創傷の治癒を促進することが報告されている [日本薬理学会第68回年会 (名古屋)、演題P3-116、1995年]。WO96-0218, WO96-00215, WO95-35285, WO95-35284, WO95-35283, WO95-35281, WO95-28926, WO95-27692, WO95-24381, WO95-22520, WO95-20578, WO95-17399, WO95-17392, WO95-14681, WO95-14680, WO95-14667, WO95-09837, WO95-09836, WO95-09627, WO95-09624, WO95-09623, WO95-08534, WO95-04046, WO95-04045, WO95-03794, WO95-01338, WO95-00516, WO95-00139, US5461056, EP0685479, EP0685475, EP0685474, EP0671389, WO93-25517, WO94-25437, EP0623607, WO94-20446, WO94-20455, WO94-14800, WO94-14742, WO94-12461, WO94-10118, WO94-02465, WO93-19751, WO93-19750, WO93-19749, WO93-19748, WO93-19747, WO93-18024, WO93-15048, WO93-07141,

特開平5-117239, WO92-19594およびEP0497564 には、カテコール構造を有するPDE IV選択的阻害剤が開示されている。

【0007】また、ベンゾフラン構造を有し、かつPDE IV阻害活性を有する化合物が報告されている [Bioorganic Med. Chem. Lett., 14, 1855-1860 (1994), EP0685479およびWO96-03399]。従来より、ベンゾフラン誘導体は、産業上有用であり、生産原料中間体、発光素子、農薬、駆虫薬、医薬などとしての特許が開示されている。

【0008】J. Med. Chem., 31, 84-91 (1988), 特開昭61-50977, 特開昭61-126061, 特開昭61-143371 および特開昭62-230760 には、カルボキシル基ないしテトラゾリル基を有するベンゾフラン誘導体、ベンゾピラン誘導体およびベンゾジオキソール誘導体が開示され、これらが、ロイコトリエン拮抗作用、ホスホリパーゼ阻害作用、5 $\alpha$ リダクターゼ阻害作用、アルドースリダクターゼ阻害作用などを有することが記載されている。

【0009】WO92-01681およびWO92-12144には、アシル CoA アセチルトランスフェラーゼ (ACAT) 阻害作用を有するベンゾフラン誘導体およびベンゾピラン誘導体が開示されている。WO93-01169には、タキニン拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。

【0010】EP0307172 およびUS4910193 には、セロトニン (5HT) 受容体拮抗作用を有するベンゾフラン誘導体が開示されている。

【0011】

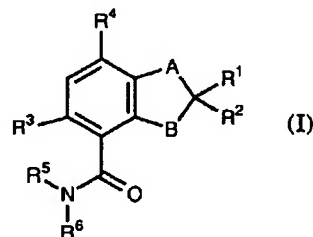
【発明が解決しようとする課題】新規かつ有用なPDE IV阻害剤は、広範囲な疾患に対し予防または治療効果を有すると期待され求められている。本発明の目的は、PDE IV選択的な阻害作用を有し、細胞内のcAMP濃度を上昇させることにより、気管支拡張作用および抗炎症作用を示す新規含酸素複素環化合物を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式 (I)

【0013】

【化2】



【0014】【式中、R<sup>1</sup> およびR<sup>2</sup> は、同一または異なって、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニルまたはシクロアルケニルを表わし、R<sup>3</sup> は、水素、置換もしくは非置換のアリールまたはハロゲンを表わし、R<sup>4</sup> は、ヒドロキシまたは置換もしくは非置換の低級アルコキシを

表わし、Aは、 $-C(R^7)(R^8)-$  (式中、 $R^7$  および  $R^8$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキルまたはポリシクロアルキルを表わす) または O を表わし、Bは、O、N、 $R^9$  (式中、 $R^9$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキルまたは  $-(CH_2)_n-$ 、 $-E^1-CO-G^1$  [式中、 $E^1$  は、結合、O または NH を表わし、 $G^1$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、 $OR^{10}$  (式中、 $R^{10}$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基またはアラルキルを表わす) または  $NR^{11}R^{12}$  (式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、同一または異なって、水素、低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、置換もしくは非置換のアラルキルまたはヘテロアリールアルキルを表わすか、 $R^{11}$  と  $R^{12}$  が一緒になって、N を含んで形成される置換もしくは非置換の複素環基を表わす) を表わし、n は 0~4 の整数を表わす] を表わすか、 $R^9$  と  $R^2$  が一緒になって単結合を表わす}、 $-C(R^{13})(R^{14})-$  [式中、 $R^{13}$  は、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは  $-(CH_2)_m-$ 、 $-E^2-CO-G^2$  (式中、 $E^2$ 、 $G^2$  および m は、それぞれ前記  $E^1$ 、 $G^1$  および n と同意義を表わす) を表わし、 $R^{14}$  は、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、ポリシクロアルキル、低級アルケニル、シクロアルケニル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、アラルキル、シアノまたは  $-(CH_2)_p-$ 、 $-E^3-CO-G^3$  (式中、 $E^3$ 、 $G^3$  および p は、それぞれ前記  $E^1$ 、 $G^2$  および n と同意義を表わす) を表わす] または  $-C(R^{15})(R^{16})-C(R^{17})(R^{18})-$  (式中、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{15}$  と  $R^{16}$  が一緒になって O を表わし、 $R^{17}$  および  $R^{18}$  は、同一または異なって、水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わすか、 $R^{17}$  と  $R^{18}$  が一緒になって O を表わし、 $R^{19}$  と  $R^{16}$  がそれぞれの隣接する 2 つの炭素原子と一緒に形成される飽和炭素環を表わす) を表

わし、 $R^1$  は、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の芳香族複素環基、シクロアルキル、ビリジーン-N-オキシド、シアノまたは低級アルコキシカルボニルを表わし、 $R^6$  は、水素、低級アルキル、シクロアルキル、アラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表わす} で表される含酸素複素環化合物またはその薬理学的に許容される塩に関する。

【0015】以下、一般式(I)で表される化合物を化合物(I)という。他の式番号の化合物についても同様である。

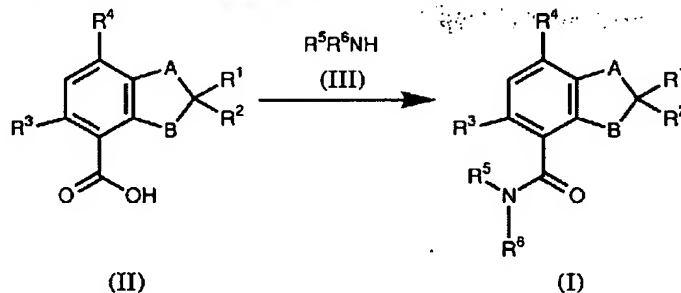
【0016】

【発明の実施の形態】一般式(I)の各基の定義において、低級アルキルおよび低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキルの低級アルキル部分は、直鎖または分枝状の炭素数1~8の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどを、シクロアルキルは、炭素数3~10の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシルなどを、ポリシクロアルキルは、炭素数4~12の、例えばビスシクロ[3.2.1]オクチル、ビスシクロ[4.3.2]ヘプタデシル、アダマンチル、ノルアダマンチルなどを包含する。低級アルケニルは、直鎖または分枝状の炭素数2~8の、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、メタクリル、1-ブテニル、クロチル、ペンテニル、イソプレニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニルなどを、シクロアルケニルは、炭素数4~10の、例えばシクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロノネニル、シクロデセニルなどを包含する。アリールは、フェニル、ナフチルなどを、アラルキルは、炭素数7~15の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチルなどを包含する。芳香族複素環基およびヘテロアリールアルキルのヘテロアリール部分は、ビリジル、ピラジニル、ビリミジニル、ピリダジニル、キノリニル、イソキノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、フリル、チアゾリル、オキサゾリル、インドリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、グリニルなどを包含する。Nを含んで形成される複素環基は、ピロリジニル、ビペリジノ、ビペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモビペリジノ、ホモビペラジニル、テトラヒドロビリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルなどを、隣接する2つの炭素原子と一緒に形成された飽和炭素環は、炭素数3~10の、例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロ

ペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカンなどを包含する。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素の各原子を意味する。

【0017】置換低級アルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1~2の、例えばシクロアルキルが包含され、シクロアルキルは、前記と同意義を表わす。置換アリール、置換芳香族複素環基および置換アラルキルにおける置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えば低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイル、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、カルバモイル、トリフルオロメチル、アミノ、シアノ、ニトロ、ハロゲンなどが包含される。低級アルカノイルの低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同意義を表わし、低級アルキル、低級アルコキシ、低級アルコキシカルボニルおよびハロゲンは、それぞれ前記と同意義を表わす。

【0018】Nを含んで形成される置換複素環基における置換基としては、同一または異なって置換数1~3の、例えば低級アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキルなどが包含される。低級アルキル、シクロアルキル、アリールおよびアラルキルは、それぞれ前記と同意義を表わす。置換低級アルコキシにおける置換基と\*



【0022】(式中、A、B、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup> およびR<sup>6</sup> は、それぞれ前記と同意義を表わす)

原料化合物(II)は、公知の方法[J. Org. Chem., 52, 4072 (1987), Org. Prep. Proced. Int., 21, 763 (1989), Synthesis, 1978, 886, Arzneim.-Forsch., 21, 204 (1971), WO93-18024 およびWO94-12461]、参考例記載の方法あるいはそれらに準じて得ることができる。

【0023】原料化合物(II)と化合物(III)の脱水縮合反応により目的とする化合物(I)が得られるが、この目的には、第四版実験化学講座(日本化学会編、1992年)、第22巻、137~172頁に掲載されているように、数多くの方法が知られており、応用可能である。例えば、まず、化合物(II)を、必要により触媒量~20当量の塩基の存在下、不活性溶媒中、1当量~大過剰の塩化チオニル、五塩化リン、オキザリルクロリドなどで、0℃~用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1~

\*しては、同一または異なって置換数1~3の、例えばハロゲンが包含され、ハロゲンは、前記と同意義を表わす。

【0019】化合物(I)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩などを包含する。化合物(I)の薬理的に許容される酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩などの有機酸塩があげられ、薬理的に許容される金属塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬理的に許容されるアンモニウム塩としては、アンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬理的に許容される有機アミン付加塩としては、モルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられる。

【0020】次に、化合物(I)の製造法について説明する。

製造法: 化合物(I)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0021】

【化3】

48時間処理することにより、対応する酸クロリドを得る。次いで、得られた酸クロリドと0.5~50当量の化合物(III)とを、必要により0.5当量~大過剰の塩基の存在下、不活性溶媒中、0℃~用いた溶媒の沸点の間の温度で0.1~48時間反応させることにより、目的化合物(I)を得ることができる。

【0024】塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、カリウムtert-ブトキシド、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、ジシクロヘキシルメチルアミン、N-メチルモルホリン、N-メチルピペリジン、ジアザビスクロウンデセン(DBU)、ジアザビスクロノネン(DBN)などが例示される。

【0025】不活性溶媒としては、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、ジクロロメタン、クロロホルム、

ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) などが例示される。上記製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される分離精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィーなどに付して単離精製することができる。

【0026】化合物(1)の中には、幾何異性体、光学異性体などの立体異性体が存在し得るものもあるが、本発明は、これらを含め、全ての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。化合物(1)の塩を取得したいとき、化合物(1)が塩の形で得られるときはそのまま\*

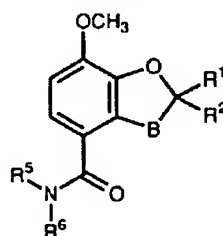
\* 精製すればよく、また、遊離の形で得られるときは、化合物(1)を適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて単離、精製すればよい。また、化合物(1)およびその薬理学的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

【0027】本発明によって得られる化合物(1)の具体例を第1表に示す。

【0028】

【表1】

第1表



化合物番号	B	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>
1	CH=CH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H
2	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H
3	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H
4	O	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>		H

【0029】次に、代表的な化合物(1)の薬理作用について実験例により具体的に説明する。

【0030】実験例1 イヌ気管支由来のPDE IV酵素阻害試験

cAMP特異的ホスホジエステラーゼ (PDE IV) は、Torphyらの方法 [Molecular Pharmacol., 37, 206-214 (1990)] に従い、イヌ気管支平滑筋より単離精製した。PDE活性は、Kincaid および Manganiello らの方法 [Method in Enzymology (J.D. Corbin and R.A. Jonson, Eds.), 199, 457-470 (1988)] に従い、次の二段階過程により測定した。基質には [<sup>3</sup>H] cAMP (最終濃度1 μM) を用い、反応は、N, N-ビス(2-ヒドロキシエチル)-2-アミノエタンスルホン酸 (50mM, pH=7.2)、MgCl<sub>2</sub> (1mM) および soybean trypsin inhibitor (0.1mg/ml) を含む標準混合液中で行った。反応は酵素の添加により開始し、30℃で10~30分間インキュベーションした。塩酸により反応を停止し、生成した5'-AMPを5'-ヌク

レオチダーゼによって完全に分解した。DEAE-Sephadex A-25でクロマトグラフィーを行い、溶出した [<sup>3</sup>H] アデノシンをシンチレーションカウンターでカウントした。薬物はDMSOに溶解して(濃度1.7%)添加した。

【0031】本試験において、化合物2は1.0mMにおいて92%の酵素阻害作用を示した。

【0032】実験例2 アナフィラキシー性気道収縮反応に対する作用

モルモットの腹腔内に抗卵白アルブミンウサギ血清1mlを投与して受動感作し、16~24時間後に抗原卵白アルブミンを静脈内投与することによって出現するアナフィラキシー性気道収縮反応を、コンツェットアンドレスラーの変法を用いて測定した。測定終了時に気管カニューレを完全に閉塞させ、この収縮を最大収縮として経時的に収縮高を百分率で示した。反応の強さの指標となる収縮曲線下の面積 (AUC) は、画像解析装置 (MCIDシステム、イメージングリサーチ社) を用いて算出した。薬物

は抗原投与の1時間前に経口投与し、抑制率を求めた。本試験において、化合物2は10mg/kg 経口投与において69%の抑制作用を示した。

【0033】化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩は、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物および人に使用されるものである。本発明に係わる医薬製剤は、活性成分として化合物(1)またはその薬理学的に許容される塩を単独で、あるいは任意の他の治療のための有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬理学的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

【0034】投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば口腔内、気道内、直腸内、皮下、筋肉内および静脈内などの非経口をあげることができる。投与形態としては、噴霧剤、カプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、座剤、注射剤、軟膏、テープ剤などがある。

【0035】経口投与に適当な、例えば乳剤およびシロップ剤のような液体調製物は、水、蔗糖、ソルビット、果糖などの糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコールなどのグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油などの油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類などの防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミントなどのフレーバー類などを使用して製造できる。また、カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤などは、乳糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニットなどの賦形剤、澱粉、アルギン酸ソーダなどの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤、脂肪酸エステルなどの界面活性剤、グリセリンなどの可塑剤などを用いて製造できる。

【0036】非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である活性化化合物を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。腸内投与のための製剤は、例えばカカオ脂、水素化脂肪または水素化カルボン酸などの担体を用いて調製され、座剤として提供される。また、噴霧剤は、活性化化合物そのものないし受容者の口腔および気道粘膜を刺激せずかつ活性化化合物を微細な粒子として分散させ吸収を容易ならしめる担体などを用いて調製する。具体的には、乳糖、グリセリン等が例示される。活性化化合物および用いる担体の性質により、エアロゾル、ドライパウダーなどの製剤が可能である。

【0037】また、これら非経口剤においても、経口剤で例示したグリコール類、油類、フレーバー類、防腐剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可

塑剤などから選択される1種もしくはそれ以上の補助成分を添加することもできる。化合物(1)もしくはその薬理学的に許容される塩の有効量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度により異なるが、通常、経口の場合、成人一人当たり0.01mg~1g、好ましくは0.05~50mgを一日一回ないし数回に分けて投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人一人当たり0.001~100mg、好ましくは0.01~10mgを一日一回ないし数回に分けて投与する。しかしながら、これら投与量に関しては、前述の種々の条件により変動する。以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

#### 【0038】

##### 【実施例】

##### 実施例1

5-(3, 5-ジクロロ-4-ビリジルアミノカルボニル)-8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン (化合物1)

参考例1で得られる化合物a (0.43g)、塩化チオニル (2.0ml)およびジクロロメタン (5.0ml)の混合物を40分間加熱還流した。放冷後、溶媒留去し、残渣を乾燥トルエンに溶解した。減圧下溶媒留去して残留する塩化チオニルを除去することにより、粗製の酸クロリドを得た。4-アミノ-3, 5-ジクロロビリジン (0.36g)をTHF (4ml)に溶解し、氷冷水素化ナトリウム (0.18g)を加えて室温で15分間攪拌し、再度氷冷した。先に得られた粗製の酸クロリドをTHF (4ml)に溶解した溶液を氷冷下滴下し、さらに氷冷下1時間攪拌した。希塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、水およびヘキサンで洗浄した。得られた結晶をエタノール/水から再結晶することにより、化合物1 (0.23g, 33%)を無色結晶として得た。

融点 174~178 °C

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>, δ, ppm) 1.51(s, 6H), 3.92(s, 3H), 5.77(d, J=10Hz, 1H), 6.82(d, J=9Hz, 1H), 6.95(d, J=10Hz, 1H), 7.29(d, J=9Hz, 1H), 7.41-7.52(brs, 1H), 8.58(s, 2H).

MASS (m/e) 378(M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1660, 1480, 1280.

元素分析 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

実測値 (%) C: 57.12, H: 4.37, N: 7.23

計算値 (%) C: 57.01, H: 4.25, N: 7.39

##### 【0039】実施例2

5-(3, 5-ジクロロ-4-ビリジルアミノカルボニル)-8-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロベンゾピラン (化合物2)

参考例2で得られる化合物b (1.1g)を用い、実施例1と同様の方法により化合物2 (0.94g, 56%)を無色結晶として得た。

融点 155~156 °C

NMR(CDC<sub>l</sub><sub>3</sub>, δ, ppm) 1.42(s, 6H), 1.82(t, J=7Hz, 2H), 3.

05(t, J=7Hz, 2H), 3.91(s, 3H), 6.79(d, J=8Hz, 1H), 7.28(d, J=8Hz, 1H), 7.38-7.59(brs, 1H), 8.56(s, 2H). MASS (m/e) 380(M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1680, 1480, 1280.

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> として

実測値(%) C:56.71, H:4.84, N:7.22

計算値(%) C:56.71, H:4.76, N:7.35

#### 【0040】実施例3

7-(3, 5-ジクロロ-4-ビリジルアミノカルボニル)-4-メトキシ-2, 2-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール(化合物3)

参考例3で得られる化合物c(0.50g)を用い、実施例1と同様の方法により化合物3(0.63g, 77%)を無色結晶として得た。

融点 162~163 °C

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.84(s, 6H), 3.97(s, 3H), 6.68(d, J=9Hz, 1H), 7.64(d, J=9Hz, 1H), 8.56(s, 2H), 8.72(brs, 1H).

MASS (m/e) 368(M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1704, 1490, 1446, 1276.

元素分析 C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> として

実測値(%) C:52.01, H:3.82, N:7.48

計算値(%) C:52.05, H:3.82, N:7.59

#### 【0041】実施例4

4-メトキシ-2, 2-ジメチル-7-(4-ビリジルアミノカルボニル)-1, 3-ベンゾジオキソール(化合物4)

参考例3で得られる化合物c(0.30g)および4-アミノビリジン(0.19mg)を用い、実施例1と同様の方法により化合物4(0.32g, 77%)を無色結晶として得た。

融点 180~181 °C

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.85(s, 6H), 3.97(s, 3H), 6.67(d, J=9Hz, 1H), 7.64-7.57(m, 3H), 8.54-8.52(m, 2H), 8.80(brs, 1H).

MASS (m/e) 300(M<sup>+</sup>).

IR (KBr, cm<sup>-1</sup>) 1592, 1446, 1280, 1112.

#### 【0042】参考例1

8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン-5-カルボン酸(化合物a)

(工程A) 3-(1, 1-ジメチル-2-プロピニ-1-イルオキシ)-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(化合物a a)

3-ヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸メチルエステル(5.4g)、3-クロロ-3-メチル-1-ブチン(10ml)、炭酸セシウム(19g)およびDMF(54ml)の混合物を80°Cで1時間攪拌した。さらに3-クロロ-3-メチル-1-ブチン(5ml)を加え、90°Cで3時間攪拌した。放冷後、水を加え、エーテルで抽出した。有機層を1規定水酸化ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシ

リカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製することにより、化合物a a(2.3g, 31%)を褐色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.68(s, 6H), 2.54(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.88(s, 3H), 6.90(d, J=8Hz, 1H), 7.79(dd, J=1, 8Hz, 1H), 8.09(d, J=1Hz, 1H).

【0043】(工程B) 8-メトキシ-2, 2-ジメチルベンゾピラン-5-カルボン酸メチルエステル(化合物a b)

工程Aで得られた化合物a a(2.30g)をジエチルアニリン(14ml)に溶解し、160°Cで5時間攪拌した。放冷後、希塩酸水溶液を加え、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=7/1)で精製することにより、化合物a b(2.1g, 92%)を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.48(s, 6H), 3.86(s, 3H), 3.90(s, 3H), 5.78(d, J=9Hz, 1H), 6.78(d, J=8Hz, 1H), 7.33(d, J=9Hz, 1H), 7.56(d, J=8Hz, 1H).

#### 20 【0044】(工程C) 化合物a

工程Bで得られた化合物a b(0.38g)をエタノール(2ml)に溶解し、2規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、2時間還流した。0°Cで塩酸水溶液を滴下し、析出した結晶を濾取することにより、化合物a(0.34g, 96.1%)を無色結晶として得た。

融点 159~166 °C

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.50(s, 6H), 3.92(s, 3H), 5.80(d, J=9Hz, 1H), 6.80(d, J=9Hz, 1H), 7.41(d, J=9Hz, 1H), 7.69(d, J=9Hz, 1H).

#### 30 MASS (m/e) 234(M<sup>+</sup>).

#### 【0045】参考例2

8-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロベンゾピラン-5-カルボン酸(化合物b)

(工程A) 8-メトキシ-2, 2-ジメチル-3, 4-ジヒドロベンゾピラン-5-カルボン酸メチルエステル(化合物b a)

参考例1工程Bで得られた化合物a b(1.8g)をエタノール(20ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(0.36g)を加え、常温常圧で3時間水素添加反応を行った。触媒除去後、濾液を濃縮することにより、化合物b a(1.3g, 73%)を無色結晶として得た。

融点 67 ~ 70°C

NMR(CDCl<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.40(s, 6H), 1.70-1.87(m, 2H), 3.03-3.20(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.90(s, 3H), 6.73(d, J=8Hz, 1H), 7.57(d, J=8Hz, 1H).

MASS (m/e) 250(M<sup>+</sup>).

#### 【0046】(工程B) 化合物b

工程Aで得られた化合物b a(1.3g)を用い、参考例1工程Cと同様の方法により化合物b(1.3g, 96%)を無色結晶として得た。



15

NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.40(s, 6H), 1.75-1.90(m, 2H), 3.11-3.26(m, 2H), 3.91(s, 3H), 6.78(d, J=9Hz, 1H), 7.73(d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 236(M<sup>+</sup>).

【0047】参考例3

7-メトキシ-2, 2-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-4-カルボン酸(化合物c)

(工程A) 4-メトキシ-2, 2-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール(化合物ca)

3-メトキシカテコール(25g)をベンゼンに溶解し、ジメトキシアセタール(35ml)および触媒量のトリル酸を加え、6時間加熱還流した。放冷後、水酸化ナトリウム水溶液を加えて塩基性とし、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=99/1)で精製することにより、化合物ca(19.4g, 60.5%)を白色固体として得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.68(s, 6H), 3.86(s, 3H), 6.42-6.49(m, 2H), 6.69-6.75(m, 1H).

MASS (m/e) 180(M<sup>+</sup>).

【0048】(工程B) 7-メトキシ-2, 2-ジメチル-1, 3-ベンゾジオキソール-4-カルボアルデヒド(化合物cb)

工程Aで得られた化合物ca(20g)をDMF(140ml)に溶解し、氷冷下、オキシ塩化リン(41.4ml)を滴下し、60℃で10時間加熱撹拌した。反応液を氷水にかけ、エーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=24/1)で精製することにより、化合物cb(4.05g, 17.7%)を白色固体として得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.68(s, 6H), 3.87(s, 3H), 6.50(d, J=

化合物1

塩化ナトリウム

メチルパラベン

プロピルパラベン

注射用水

【0054】製剤例5

経皮吸収製剤

常法により、次の組成からなる経皮吸収製剤を作成する。 ※40

化合物1

サラシミツロウ

ステアリルアルコール

コレステロール

白色ワセリン

【0055】製剤例6

坐剤

常法により、次の組成からなる坐剤を作成する。

化合物1

10mq

化合物1

注射用水

16

\* =9Hz, 1H), 7.18(d, J=9Hz, 1H), 9.88(s, 1H).

MASS (m/e) 208(M<sup>+</sup>).

【0049】(工程C) 化合物c

工程Bで得られた化合物cb(3.8g)を80%酢酸水溶液(60ml)に溶解し、スルファミン酸(2.5g)を加え、30分間撹拌した。次いで、氷冷下、80%亜塩素酸ナトリウム水溶液(1.82g, 9.1ml)を滴下し、室温で2時間撹拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取することにより、化合物c(1.91g, 46.9%)を白色固体として得た。

NMR(CDCI<sub>3</sub>, δ, ppm) 1.78(s, 6H), 3.94(s, 3H), 6.56(d, J=9Hz, 1H), 7.48(d, J=9Hz, 1H).

MASS (m/e) 224(M<sup>+</sup>).

【0050】製剤例1

錠剤

常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。

化合物1

50mq

乳糖

60mq

馬鈴薯でんぷん

50mq

ポリビニルアルコール

2mq

ステアリン酸マグネシウム

1mq

タール色素

微量

【0051】製剤例2

散剤

常法により、次の組成からなる散剤を作成する。

化合物1

50mq

乳糖

250mq

【0052】製剤例3

経鼻吸入製剤

常法により、次の組成からなる経鼻吸入製剤を作成する。

化合物1

1mq

ラクトース

20mq

【0053】製剤例4

経眼投与製剤

常法により、次の組成からなる経眼投与製剤を作成する。

10mq

20mq

0.1mq

0.1mq

適量

(全量 1.0ml)

※る。

※る。

10g

80g

30g

30g

適量

(全量 1000g)

★ウィテップゾールW-15

1.79g

【0056】製剤例7

注射剤

★

常法により、次の組成からなる注射剤を作成する。

10mq

適量

(全量 1.0ml)

17		18	
【0057】製剤例8	シロップ剤	* * 常法により、次の組成からなるシロップ剤を作成する。	
	化合物1	10mg	
	ショ糖	300mg	
	メチルバラベン	0.5mg	
	安息香酸ナトリウム	0.5mg	
	レモン香料	適量	
	着色料	適量	
	精製水	適量 (全量 1.0ml)	
【0058】製剤例9	鼻噴霧剤	* * 常法により、次の組成からなる鼻噴霧剤を作成する。	
	化合物1	10mg	
	塩化ナトリウム	8mg	
	塩化ベンザルコニウム	0.1mg	
	カーボボール	10mg	
	精製水	適量 (全量 1.0ml)	
【0059】製剤例10	錠剤	★する。	
常法により、次の組成からなる錠剤を作成する。		化合物1	10mg
化合物1	10mg	白糖	0.7g
乳糖	140mg	D-マンニトール	0.28g
トウモロコシデンプン	45mg	ブルラン	20mg
クロスカルメロースナトリウム	10mg	20 【0062】製剤例13 顆粒剤	
ヒドロキシプロピルセルロースL	4mg	常法により、次の組成からなる顆粒剤を作成する。	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	化合物1	10mg
【0060】製剤例11	カプセル剤	乳糖	0.8g
常法により、次の組成からなるカプセル剤を作成する。		トウモロコシデンプン	0.17g
化合物1	10mg	ヒドロキシプロピルセルロースL	30mg
乳糖	185mg	【0063】	
クロスカルメロースナトリウム	10mg	【発明の効果】本発明により、PDE IV阻害作用を有し、	
ヒドロキシプロピルセルロースL	4mg	喘息、アレルギー、リウマチ、乾癬、心筋梗塞、鬱病、	
ステアリン酸マグネシウム	1mg	健忘症、多発性硬化症、クローン病、全身性エリテマト	
【0061】製剤例12	ドライシロップ剤	30 ーデス、糖尿病、創傷、エイズなどの治療薬として有用	
常法により、次の組成からなるドライシロップ剤を作成★		な含酸素複素環化合物を提供することができる。	

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>5</sup>

A61K 31/44

識別記号

ABA  
ABF  
ABG  
ABM  
ABN  
ABS  
ACD  
ADA  
ADP  
ADT  
ADY  
AED  
AGZ

F I

A61K 31/44

ABA  
ABF  
ABG  
ABM  
ABN  
ABS  
ACD  
ADA  
ADP  
ADT  
ADY  
AED  
AGZ

(11)

特開平10-147585

317/48

317/48

(72)発明者 真部 治彦  
静岡県駿東郡長泉町下土狩343-32

(72)発明者 佐藤 総一郎  
静岡県三島市富士見台10-2